

*А. А. Ниделько*

## **РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ В НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ**

*Научный руководитель канд. мед. наук, ассист. В. М. Савицкая*

*Кафедра акушерства и гинекологии,*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

***Резюме.** В статье описан наследственный, соматический, акушерско-гинекологический анамнез, гематологические изменения во время беременности, частые осложнения гестации у женщин с невынашиванием беременности и наследственной тромбофилией.*

***Ключевые слова:** невынашивание беременности, наследственная тромбофилия, гены системы гемостаза.*

***Resume.** The article presents hereditary, somatic, obstetric history, hematological changes during pregnancy and common complications of pregnancy in women with recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia.*

***Keywords:** recurrent miscarriage, hereditary thrombophilia, the genes of the hemostatic system.*

**Актуальность.** По данным различных авторов, генетические формы тромбофилии среди причин привычной потери беременности составляют 10-30% [1]. Абсолютное большинство генетических форм тромбофилий клинически проявляется именно во время беременности в виде тромбозов и акушерских осложнений, что связано с особенностями системы гемостаза при физиологически протекающей беременности [2]. В настоящее время частота невынашивания

«Студенты и молодые учёные Белорусского государственного медицинского университета –  
медицинской науке и здравоохранению Республики Беларусь»

беременности в странах СНГ составляет 10 – 25% от всех беременностей. Риск потери беременности после первого выкидыша составляет 13-17%, после 2-х предшествующих самопроизвольных прерываний - 36-38% [3].

**Цель:** выявить наиболее часто встречающиеся варианты полиморфизмов генов системы гемостаза и оценить их роль в развитии акушерских и экстрагенитальных осложнений у женщин Республики Беларусь, страдающих невынашиванием беременности.

**Материал и методы.** Проведено анкетирование пациенток и ретроспективный анализ медицинской документации, включающей истории родов женщин, родоразрешенных в УЗ «1ГКБ» г. Минска и индивидуальные карты беременных и родильниц УЗ «4 ЖК». Выполнен анализ данных генетических паспортов пациенток, обследованных в ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси» за 2013-2014гг. Исследовались следующие гены системы гемостаза: ген I фактора свертывания (F1), ген II фактора свертывания (F2), ген V фактора свертывания (F5), ген XIII фактора свертывания (F13), ген ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), ген эндотелиальной синтазы окиси азота (eNOS 4a/4b), ген эндотелиальной синтазы окиси азота (eNOS Glu298Asp), ген ангиотензин-превращающего фермента (ACE), гены метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR C677T и A1298C).

Исследуемую группу составили 107 женщин с наследственной тромбофилией и невынашиванием беременности (средний возраст - 30,7±4,5 лет), контрольную - 31 пациентка с отсутствием самопроизвольных и искусственных прерываний беременности в анамнезе (средний возраст - 29,3±4,9 лет). Для выявления особенностей течения гестационного процесса в исследуемой группе была выделена подгруппа (П1) из 32 женщин, у которых беременность завершилась родами. Выполнено анкетирование женщин исследуемой и контрольной групп. Обработка полученных данных осуществлялась с использованием программы Statistica 6.1.

**Результаты и их обсуждение.** У пациенток с наследственными тромбофилиями и невынашиванием беременности наследственный анамнез достоверно чаще был осложнен тромботическими состояниями (тромбоз вен нижней конечности, инфаркт миокарда, инсульт) у близких родственников - 76 (72,8 %) случаев в сравнении с женщинами группы контроля - 15 случаев (48,3%),  $p < 0,05$ . Кроме того, близкие родственники женщин исследуемой группы достоверно чаще страдали артериальной гипертензией 30 (28,03%) случаев, в сравнении с родственниками женщин контрольной группы - 3 (9,68%),  $p < 0,05$ . В анамнезе у пациенток с наследственными тромбофилиями было 235 беременностей. Среди них 117 (49,79%) закончились неразвивающейся беременностью до 12 недель, 6 (2,55%) неразвивающейся беременностью после 12 недель, 58 (24,68%) - самопроизвольным выкидышем до 12 недель, 8 (3,4%) - самопроизвольным выкидышем после 12 недель, 30 (12,77%) и 4 (1,7%) срочными и преждевременными родами, соответственно. Из 107 женщин у 59 (55,14%) наблюдалось привычное невынашивание беременности. В структуре гестационных осложнений у пациенток

исследуемой группы достоверно чаще встречалась угроза невынашивания беременности - 30 случаев (93,75%) против 5 (16,1%) случаев контрольной группы и истмико-цервикальная недостаточность, которая диагностировалась у 8 (25,0%) беременных с невынашиванием и не встречалась у женщин контрольной группы,  $p < 0,05$ .

Среди экстрагенитальных заболеваний у женщин с наследственной тромбофилией и невынашиванием беременности достоверно чаще, чем в группе контроля встречалась артериальная гипертензия (25 (23,36%) случаев против 2 (6,45%) случаев),  $p < 0,05$ . В то время как, женщины группы контроля достоверно чаще, чем пациентки исследуемой группы страдали миопией различной степени тяжести (9(29,03%) против 8(7,47%) случаев),  $p < 0,05$ . Установлена умеренная прямая корреляционная связь между частотой встречаемости генотипа DD ACE (гена ангиотензинпревращающего фермента) и развитием артериальной гипертензией у пациенток исследуемой группы.

Среди неблагоприятных полиморфизмов генов системы гемостаза у женщин с невынашиванием беременности лидирующее место занимает дефект гена ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), имеющийся у 81,28% пациенток исследуемой группы (генотип 4G/4G 31,78% и генотип 4G/5G 49,50%). Вторым и третьим по частоте встречаемости являются дефекты генов ангиотензинпревращающего фермента (ACE) и XIII фактора свертывания крови, которые выявлены у пациенток с невынашиванием беременности в 69,15% и 57,00 %, соответственно. В ходе исследования была установлена умеренная прямая корреляционная связь между 4 эпизодами невынашивания беременности в анамнезе пациенток и наличием у них сочетания дефектного гомозиготного генотипа гена XIII фактора свертывания с дефектным гомозиготным генотипом гена ингибитора активатора плазминогена. Выявлено, что активированное частичное тромбопластиновое и протромбиновое время, международное нормализованное отношение у беременных исследуемой группы были несколько короче, однако эти различия не явились статистически значимыми, в то время как активность протромбинового комплекса в 1 триместре гестации, уровень фибриногена А и Д-димеров в 1 и 2 триместрах гестации были достоверно выше у женщин с наследственными тромбофилиями в сравнении с пациентками группы контроля,  $p < 0,05$ .

**Заключение.** Пациентки с наследственными тромбофилиями достоверно чаще, чем женщины контрольной группы имеют отягощенный наследственный анамнез: их близкие родственники достоверно чаще страдают артериальной гипертензией и тромботическими состояниями. В структуре репродуктивных потерь женщин с наследственными формами тромбофилий преобладают неразвивающиеся беременности и самопроизвольные выкидыши до 12 недель гестации, в структуре гестационных осложнений – угроза невынашивания, истмико-цервикальная недостаточность. Наиболее частой формой экстрагенитальной патологии, выявляемой у пациенток с наследственными тромбофилиями является артериальная

«Студенты и молодые учёные Белорусского государственного медицинского университета –  
медицинской науке и здравоохранению Республики Беларусь»

гипертензия, развитие которой коррелирует с наличием носительства гомозиготного варианта гена ангиотензинпревращающего фермента (D/D (-/-)). Среди дефектных полиморфизмов генов у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе наиболее часто встречаются дефекты гена ингибитора активатора плазминогена, гена ангиотензинпревращающего фермента и гена XIII фактора свертывания крови. Система гемостаза беременных с наследственными тромбофилиями характеризуется повышенной коагуляционной активностью и более высокими уровнями д-димеров, что способствует повышенному тромбообразованию и может служить ведущим патогенетическим звеном развития акушерских осложнений у данной группы пациенток.

**Информация о внедрении результатов исследования.** По результатам настоящего исследования опубликовано 4 статьи в сборниках материалов, 2 тезисов докладов, получен 1 акт внедрения в образовательный процесс (кафедра акушерства и гинекологии, Белорусский государственный медицинский университет).

*A. A. Nidelko*

## **THE ROLE OF HEREDITARY THROMBOPHILIA IN RECURRENT MISCARRIAGES**

*Tutor assistant V. M. Savitskaya*

*Department of Obstetrics and Gynecology,  
Belarusian State Medical University, Minsk*

### **Литература**

1. Bennett, S. A. Pregnancy loss and thrombophilia: the elusive link / S. A. Bennett // British journal of hematology. – 2012. – № 157. – P. 529-542.
2. Генетические факторы тромбофилии и гипергомоцистеинемии при неразвивающейся беременности и начавшемся выкидыше / Ю. Э. Доброхотова, Г. Т. Сухих, Т. Б. Очан и [др.] // Российский медицинский журнал. – 2008. – № 1. – С. 42-44.
3. Роль мутаций в генах FII, FV и MTHFR у пациенток с привычным невынашиванием / М. Б. Шаманова, И. К. Гоголевская, Е. Г. Лебедева и [др.] // Проблемы репродукции. – 2009. – № 1. – С. 104-107.